



細胞間膜分子移動を介したNK細胞の運命制御

著者	中村 恭平
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第16023号
URL	http://hdl.handle.net/10097/61058

学 位 論 文 要 約

博士論文題目 細胞間膜分子移動を介した NK 細胞の運命制御

東北大学大学院医学系研究科 専攻

内科病態学 講座 血液・免疫病学 分野

氏名 中村 恭平

われわれの生体内では、絶えず悪性形質転換が起こっており、免疫細胞がこれを監視し排除しているという、Cancer immune-surveillance 理論は 1950 年代に Burnet らによって提唱された概念である。こうしたがん細胞の監視、排除の中心的な役割を担っているのは、細胞傷害性 T 細胞やナチュラルキラー(Natural killer: NK) 細胞を中心とするエフェクター細胞である。特に、抗原特異性を必要とする細胞傷害性 T 細胞と比較して、NK 細胞は事前の感作を必要とせず、速やかに細胞傷害活性を発揮できることから、生体防御の最前線で機能しているリンパ球として位置づけられている。NK 細胞の活性は、活性化受容体シグナルと抑制性受容体シグナルのバランスにより厳密に調整されている。中でも、すべての NK 細胞と一部の T 細胞に存在する活性化受容体 NKG2D 受容体は、ウイルス感染やがん化によって表出される標的分子 NKG2D ligand (NKG2DL)を認識し、活性化シグナルを伝達する代表的な受容体である。NKG2DL は、正常細胞ではほとんど発現が制御されているのに対し、固形腫瘍、造血器腫瘍を含めた、広汎ながん種で発現が確認されおり、NK 細胞はこうした NKG2DL 陽性の異常細胞を NKG2D 受容体で認識し、細胞傷害活性により速やかに排除することができる。NKG2D 受容体を欠損したマウスにおいては上皮系腫瘍やリンパ腫などの自然発症率が高いという報告からも、NKG2D 受容体はがん免疫監視機構において必要不可欠な役割を果たしていると考えられる。しかしながら、多くのがん患者の検体において NKG2DL の発現が認められるという事実は、がんが NKG2D 受容体によるがん免疫監視を何らかの手段で回避して、進展してしまうことを示唆している。これまで NKG2D 受容体を中心としたエフェクター細胞の活性化機構に関しては、多くの報告があるものの、NKG2D 受容体を介したエフェクター細胞の免疫監視がなぜ破綻してしまうのかということに関しては十分に明らかにされていなかった。標的細胞の認識、排除の際に、NK 細胞死が起こることに着目し、その細胞死機構を明らかにすることを目的として研究を行った。

マウス由来の IL-2 活性化 NK 細胞を、マウス T 細胞リンパ腫株である RMA 細胞、MHC クラス I 分子を欠損した RMA 細胞である RMA-S 細胞、およびマウス由来 NKG2DL を遺伝子導入した RMA/Rae-1 δ 細胞、計 3 種類のターゲット細胞とそれぞれ共培養させ、ターゲット細胞死とともにエフェクターNK 細胞死をフローサイトメトリーにて評価した。NK 細胞は、RMA-S 細胞、および RMA/Rae-1 δ 細胞に対して Effector/ Target (E/T)

比依存性の細胞傷害活性を示した。一方でエフェクターである NK 細胞の細胞死は RMA/Rae-1 δ 細胞との共培養でのみ顕著に認められた。加えて、NKG2D 受容体のアダプター分子 DAP10・DAP12 を欠損したマウス由来の NK 細胞、細胞傷害顆粒 Perforin を欠損したマウス由来の NK 細胞では、NK 細胞死が認められず、NKG2D と NKG2DL の相互作用、および Perforin 依存性に NK 細胞死が起こると考えられた。しかしながら、固相化 NKG2D 受容体刺激のみでは NK 細胞死が誘導されず、NKG2D 受容体シグナルが直接細胞死誘導性シグナルを伝達せず、他の機序によって NK 細胞死が起こっていると考えられた。そこで NK 細胞表面の NKG2DL の変化に着目すると、RMA/Rae-1 δ 細胞共培養後に NK 細胞自身に強く Rae-1 が誘導されることが分かった。この NK 細胞上の Rae-1 分子は内因性に誘導されるものではなく、NK 細胞が免疫シナプス形成下において接触依存性に腫瘍細胞から獲得するものであり、Trogocytosis と呼ばれる細胞間の膜分子の移動によって媒介されることが分かった。そして Trogocytosis によって Rae-1 分子を獲得した NK 細胞は、他の NK 細胞によって E/T 比依存性、かつ NKG2D・Perforin 依存性の細胞傷害活性を受けるとともに、in vivo において速やかに排除されることが分かった。すなわち、NK 細胞は腫瘍由来の NKG2DL を獲得し、他の NK 細胞によって細胞傷害活性を受け、細胞死に至ることが本研究で明らかになった。膜分子の移動といったダイナミックな細胞間コミュニケーションがエフェクターNK 細胞死を誘導し、腫瘍の免疫回避機構のひとつとなっている可能性が考えられた。